

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 42 13 053 A 1

⑯ Int. Cl. 5:  
A 61 N 5/06

DE 42 13 053 A 1

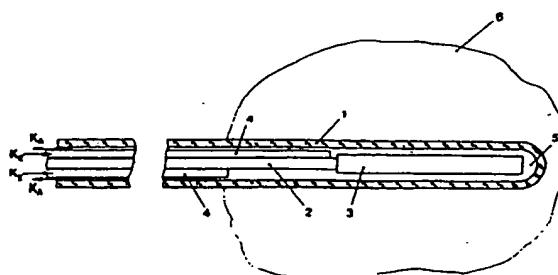
⑯ Aktenzeichen: P 42 13 053.0  
⑯ Anmeldetag: 21. 4. 92  
⑯ Offenlegungstag: 28. 10. 93

⑯ Anmelder:  
Herrig, Matthias, Dr.-Ing., 09322 Penig, DE;  
Pfannenstei, Annelie, Dipl.-Ing., 08228 Rodewisch,  
DE; Jobs, Jens-Thomas, Dipl.-Ing., O-8902 Görlitz,  
DE; Neubert, Colette, Dipl.-Ing., 08324 Bockau, DE;  
Felber, Dietmar, Dipl.-Ing., 09227 Dittersdorf, DE

⑯ Erfinder:  
gleich Anmelder

⑯ Einrichtung zur Laserstrahlungsapplikation bei interstitieller Hyperthermie/Thermotherapie/photodynamischer Therapie

⑯ Das technische Problem der Erfindung ist die Erhöhung der einkoppelbaren Leistung ohne Gewebeverbrennung bei der Anwendung von interstitiellen Hyperthermietechniken. Diese Aufgabe wird bei einer interstitiellen Tumorthерapieeinrichtung, die mit einer Laserlichtquelle, einem flexiblen Lichtwellenleiter und einer Vorrichtung zur gleichmäßigen Einstrahlung in das Tumorgewebe ausgestattet ist, gelöst, indem die hermetisch gegen den Körper mit einer Hülle (1) abgedichtete Einstrahlungsstelle mit einer Flüssigkeit umspült ist, welche von außerhalb des Körpers über geeignete Katheter/Rohre (4) zugeführt wird und nach der Kühlung des angrenzenden Gewebes abfließt. Spezielles Anwendungsgebiet der Erfindung ist die Behandlung von Tumoren beim Menschen, insbesondere innerhalb der Neurochirurgie.



DE 42 13 053 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 09. 93 308 043/78

6/47

## Beschreibung

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Einrichtungen zur Behandlung von Tumoren in lebenden Organismen, insbesondere bei Menschen. Ein bevorzugtes Anwendungsgebiet ist innerhalb der Neurochirurgie.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Unternehmungen aus den 60er und 70er Jahren bestätigen die Beobachtung, daß Gewebetemperaturen zwischen 42°C und 45°C zu einer deutlichen Reduktion des Tumorwachstums führen.

Ein besonders bemerkenswertes Phänomen ist, daß Krebszellen, die sich besonders resistent gegen ionisierende Strahlen erwiesen, besonders sensibel gegenüber Wärme reagieren. Desweitern läßt sich bei schlecht durchbluteten Tumoren, die für die Strahlentherapeuten ein Problem darstellen, eine besondere Wärmeempfindlichkeit beobachten.

Die Tumorbehandlung durch induzierte Hyperthermie/Thermotherapie wird weltweit erprobt und in wenigen Zentren klinisch eingesetzt. Die Effektivität der Hyperthermiebehandlung, einschließlich ihrer synergistischen Wirkung in Kombination mit Chemo- und Radiotherapie wurde sowohl für Körpertumoren (Coloncarcinom, Melanom, Sarkom) als auch bei malignen gliösen Hirntumoren und Hirnmetastasen nachgewiesen.

Bei den bisher angewandten und in der Literatur beschriebenen Hyperthermieverfahren erfolgt die Tumorüberwärmung durch Ganzkörperhyperthermie, regionale oder interstitielle Hyperthermietechniken.

Die Ganzkörperhyperthermie stellt eine sehr aufwendige Methode dar, bei der die Körpertemperatur auf 40,5°C – 43°C erhöht wird. Probleme, die sich bei der Ganzkörperhyperthermie ergeben, liegen in der Temperaturbegrenzung.

Zur Vernichtung der Tumore werden hohe Temperaturen benötigt, die auch technisch zu erzielen sind. Die Beherrschung dieser Temperaturwirkungen auf das Kreislauf- und Zentralnervensystem ist aber sehr problematisch, so daß es häufig zu ernsthaften Hirn- und Leberschädigungen kommt.

Die regionale Hyperthermie mittels extern angeordneten Applikatoren kann mit Mikrowellen, Radiofrequenzen, Ultraschall sowie auf Basis elektromagnetischer Felder durchgeführt werden. Dabei sind externe Einzel- und Mehrfachanordnungen der Applikatoren möglich. Technische Probleme der genannten Hyperthermieverfahren liegen in der geringen Eindringtiefe, in der Systemankopplung, im Auftreten von Interferenzerscheinungen, in der Fokussierung und in der Temperaturmessung.

Trotz des Vorteils der Nicht-Invasivität treten aufgrund o.g. Probleme Nachteile auf, die in einer inhomogenen Energiezufuhr im beaufschlagten Gewebevolumen und in einer Schädigung des tumorumgebenden Normalgewebes zu sehen sind.

Die Entwicklung interstitieller Hyperthermietechniken begann erst Ende der 70er Jahre. Diese interstitiellen Verfahren besitzen trotz des Nachteils der Invasivität, eine Reihe wesentlicher Vorteile, die in einer homogenen Energieverteilung therapeutischer Temperaturen, in einer besseren Schonung des tumorumgebenden

Normalgewebes, in der Möglichkeit der Therapie von tiefliegenden Tumoren sowie in der besseren Behandlungskontrolle und Auswertung durch ausgedehntes "thermal mapping" im Zielvolumen liegen.

Bei den interstitiellen Hyperthermieverfahren erfolgt die Wärmezufuhr in die Zielstruktur über implantierte Wärmeapplikatoren, die als Elektroden, Antennen, Seeds bzw. Nadeln ausgebildet sind.

Es lassen sich die konventionellen interstitiellen Hyperthermietechniken in die resistive Radiosfrequenzhyperthermie (RF-HT), die radiative Mikrowellenhyperthermie (MW-HT), die induktive ferromagnetische Seed-Hyperthermie (FMS-HT) und konduktive Heißwasser-Perfusions-Hyperthermie (HWT-HT) differenzieren. Erst in den letzten Jahren hat eine neue interstitielle Hyperthermietechnik, und zwar die Laserhyperthermie, Einzug in die Therapie maligner Tumoren gehalten.

BOWN nutzte erstmals im Jahre 1983 den Nd : YAG-Laser zur Hyperthermie. Er brachte eine blanke Faser direkt in den Tumor ein. Dies führte aufgrund der hohen Energiedichte an der Faserspitze zu einer Zerstörung der Spitze und zu einer Gewebeverdampfung. Es wurde jedoch nur eine sehr begrenzte Gewebemenge durch dieses kleine Gebiet lokaler Temperaturerhöhung aufgeheizt und außerdem traten Schwierigkeiten bei der Steuerung und Aufrechterhaltung einer gleichmäßigen Tumortemperatur über einen längeren Zeitraum ein.

Ein neues computergesteuertes Kontakt-Nd : YAG-Laser-System für die interstitielle Hyperthermie stellte im Jahre 1988 DAIKUZONO vor (Lasers in Surgery and Medicine 8: 254 – 258 (1988)). Das dort vorgestellte Laserhyperthermiesystem nutzt nur einen einzigen interstitiellen Kopf mit einer festen Energiequelle, der einen thermischen Effekt im Durchmesser von 1 – 2 cm bewirkt.

PANJEHPOUR berichtet in seiner Veröffentlichung (Lasers in Surgery and Medicine 10: 16 – 24 (1990)) im Jahre 1990 über die Entwicklung eines laserinduzierten Hyperthermiesystems. Dieses nutzt eine 13 mm lange und sich nach vorn verjüngende sowie beschichtete Kontaktsonde, um Laserlicht (1064 nm) interstitiell ins Gewebe zu leiten und dort hypertherme Wirkungen zu erzielen. Er konnte in seinen Studien einen therapeutisch relevanten Temperaturanstieg in einem etwa 3,5 cm<sup>3</sup> großen zylindrischen Gewebevolumen nachweisen.

Eine Anzahl weiterer Autoren berichtet über experimentelle Studien auf dem Gebiet der Laserhyperthermie. WALDOW (Lasers in Surgery and Medicine 8: 510 – 514 (1988)) nutzt den Nd : YAG-Laser zur Hyperthermie bei Mäusen mit dem SMT-F-Mammakarzinom, ELIAS (Lasers in Surgery and Medicine 7: 370 – 375 (1987)) brachte eine optische Faser direkt in das normale Rattengehirn ein und MANG (Lasers in Surgery and Medicine 10: 173 – 178 (1990)) untersucht die Kombination von Laserhyperthermie und photodynamischer Therapie.

Des Weiteren liegen klinische Studien über stereotaktisch durchgeführte, kernspintomografisch und PET-Scan kontrollierte, laserinduzierte interstitielle Therapien mittels ITT-Lichtleiter vor (Lasermedizin 7 (1991), S. 41 – 51).

Für die Applikation von Licht, vorzugsweise von Laserstrahlung, in Tumoren zum Zwecke der Erwärmung nimmt das Faserübertragungssystem eine Schlüsselstellung ein.

Bisher bekannte Übertragungssysteme sind: (Laser-

medizin 7 (1991), S. 41-5

- Bare-Fibre: kleine Austrittsfläche der Strahlung bewirkt eine hohe Leistungsdichte und damit ein hohes Risiko der Karbonisierung des Gewebes;
- Diffusoren: Glaskappen erzeugen je nach Aufbau eine diffuse, radiale Abstrahlung des Laserlichtes über eine Länge von 5—15mm, Leistungsdichte am Faser-Gewebe-Übergang ist niedriger als bei der bare-Fiber und schließt eine Karbonisierung aus, konstruktiver Aufbau der Kappe begrenzt jedoch die maximal übertragbare Leistung auf 1 Watt, Leistung reicht nicht für die Zwecke der Hyperthermie/Thermotherapie aus;
- Saphirspitzen: diffuse, radiale Abstrahlung des Laserlichtes, maximal übertragbare Leistungen bis zu 3 Watt, Leistung unzureichend;
- ITT-Faser: kegelförmige, zirkumferenzielle Abstrahlung, Leistungen von 3—10 Watt übertragbar.

Allen ist gemeinsam, daß ein therapeutischer Effekt in einem sehr begrenzten Bereich mit einem Durchmesser von 1 cm bis maximal 3 cm nachzuweisen ist. Die Erhöhung der einkoppelbaren Leistung ohne Gewebeverbrennung ist der entscheidende Faktor für das maximal zerstörbare Tumorvolumen.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine klinisch anwendbare Einrichtung zur direkten interstitiellen Hyperthermie/Thermotherapie sowie photodynamischen Therapie, vorzugsweise von Hirntumoren.

#### Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine maximale, gleichmäßige, therapeutisch relevante Temperaturverteilung ohne Karbonisierung im Tumor zu erzeugen.

Die Aufgabe wird erfundungsgemäß gelöst mittels einer Einrichtung zur interstitiellen Hyperthermie/Thermotherapie/photodynamischen Therapie.

Die erfundungsgemäße Einrichtung besteht darin, daß die über einen Lichtwellenleiter zugeführte Strahlung durch eine Einrichtung zur gleichmäßigen Einstrahlung im Gewebe verteilt wird und ein Kühlsystem vorhanden ist, so daß die bei der Strahlungsabsorption im Tumorgewebe entstehende Wärme teilweise aus dem Körper abgeführt wird und somit Leistungen bis zu 50 Watt übertragbar sind, womit große Tumorvolumen zerstört werden können.

#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

In der zugehörigen Zeichnung zeigen:

Fig. 1 Temperaturverläufe bei laserinduzierter Hyperthermie/Thermotherapie,

Fig. 2 Ausführungsform eines Hyperthermie/Thermotherapieapplikators,

Fig. 3 Querschnitte unterschiedlicher Innenaufbauten.

Den Temperaturverlauf im Tumor zeigt Fig. 1 schematisch. Kurve A ergibt sich, wenn die Laserleistung über eine geeignete Einrichtung, zum Beispiel einen zylindrischen Diffusor, in das Gewebe eingestrahlt wird.

Durch die hohe Strahlungskonzentration an der Einstrahlungsfläche am Mantel des Diffusors ist die Temperatur dort auf den zulässigen Maximalwert  $T_M$  angestiegen, bei dem es noch zu keiner Karbonisierung des Gewebes kommt. Von dort fällt die Temperatur monoton zur Tumorperipherie hin ab. Am Tumorrand  $R_G$  wird die Temperatur nur wenig über der Ausgangstemperatur  $T_0$  liegen. Erhöht man die applizierte Strahlungsleistung, kann die Temperatur auch an diesem Punkt den zum Therapieeffekt nötigen Wert  $T_T$  erreichen, am Applikator wird jedoch die zulässige Temperatur  $T_M$  überschritten, was zur Karbonisierung des Gewebes und zur Selbstzerstörung des Applikators führen kann.

Die Kühlung des Applikators, zum Beispiel durch eine Spülung im Inneren mit einer Kühlflüssigkeit mit der Temperatur  $T_K$ , leitet entsprechend dem Wärmeleitwert des Tumorgewebes die zu große Wärmeleistung aus der Applikatorumgebung ab.

Aufgrund der Eindringtiefe der Strahlung wird aber ein größeres Volumen erwärmt, als durch die Kühlung erreicht werden kann, was zu einem Temperaturverlauf C führen kann. Durch Regelung von Laserleistung und Kühlflüssigkeitsmenge läßt sich der Temperaturverlauf an die Tumogröße anpassen.

Nach Fig. 2 ist der Aufbau eines solchen flexibel-starreren Applikators vorzugsweise dadurch möglich, daß in einem einseitig geschlossenen, biokompatiblen, transparenten Hüllkatheter/-rohr (1) ein Lichtwellenleiter (2), der mit einer Vorrichtung zur gleichmäßigen Strahlungsverteilung (3) (vorzugsweise zylindrisch) verbunden ist und die Innenkatheter/-rohre (4), die die Kühlflüssigkeit zu- und abführen, angeordnet sind. Die Kühlflüssigkeit  $K_E$  wird zur Applikatorspitze (5) geleitet, wo sie die Vorrichtung zur gleichmäßigen Einstrahlung (3) umspült und die Innenseite des Hüllkatheters/-rohres (1) an der Einstrahlungsstelle im Tumor (6) kühl, bevor sie den Hüllkatheter/-rohr (1) an den Austrittsstelle  $K_A$  verläßt.

Fig. 3 zeigt Querschnitte unterschiedlicher Ausführungsformen der Katheter.

Nach Fig. 3a sind sowohl Lichtwellenleiter (2) als auch Innenkatheter/-rohr (4) kollinear im Hüllkatheter/-rohr (1) eingezogen.

Fig. 3b zeigt eine konzentrische Anordnung aller Stränge zur günstigeren Aufteilung der Querschnitte.

Auch eine mehrfache Anordnung der Innenkatheter/-rohre (4) entsprechend Fig. 3c ist möglich.

Ein Beispiel der Verwendung von gekammerten Innenkathetern/rohren (4) zeigt Fig. 3d.

Auch eine Umkehrung der Fließrichtung, die die Innenkatheter/rohre (4) als Kühlmittelabfluß nutzen, ist möglich, aber wegen der Herabsetzung der Temperatur in Katheter-/Rohrnähe und der damit verbundenen Störung des Therapieeffektes nicht günstig.

#### Patentansprüche

1. Einrichtung zur interstitiellen Tumortherapie, vorzugsweise zur Behandlung von Hirntumoren, mit einer Laserlichtquelle, die über einen flexiblen Lichtwellenleiter (2) mit einer Vorrichtung zur gleichmäßigen Einstrahlung (3) in das Tumorgewebe (6) verbunden ist, dadurch gekennzeichnet, daß die hermetisch gegen den Körper mit einer Hülle (1) abgedichtete Einstrahlungsstelle mit einer Flüssigkeit umspült ist, welche von außerhalb des Körpers über geeignete Katheter/Rohre (4) zugeführt wird und nach der Kühlung des angrenzenden Ge-

webes abfließt.

2. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein geschlossenes Kühlsystem vorliegt, bei dem die Kühlflüssigkeit nicht mit dem Gewebe in Kontakt kommt. 5
3. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß über die Regelung der Laserleistung und des Kühlstromes die Temperaturverteilung der Tumorgroße angepaßt werden kann.
4. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie bio- und NMR-kompatibel ist. 10

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**

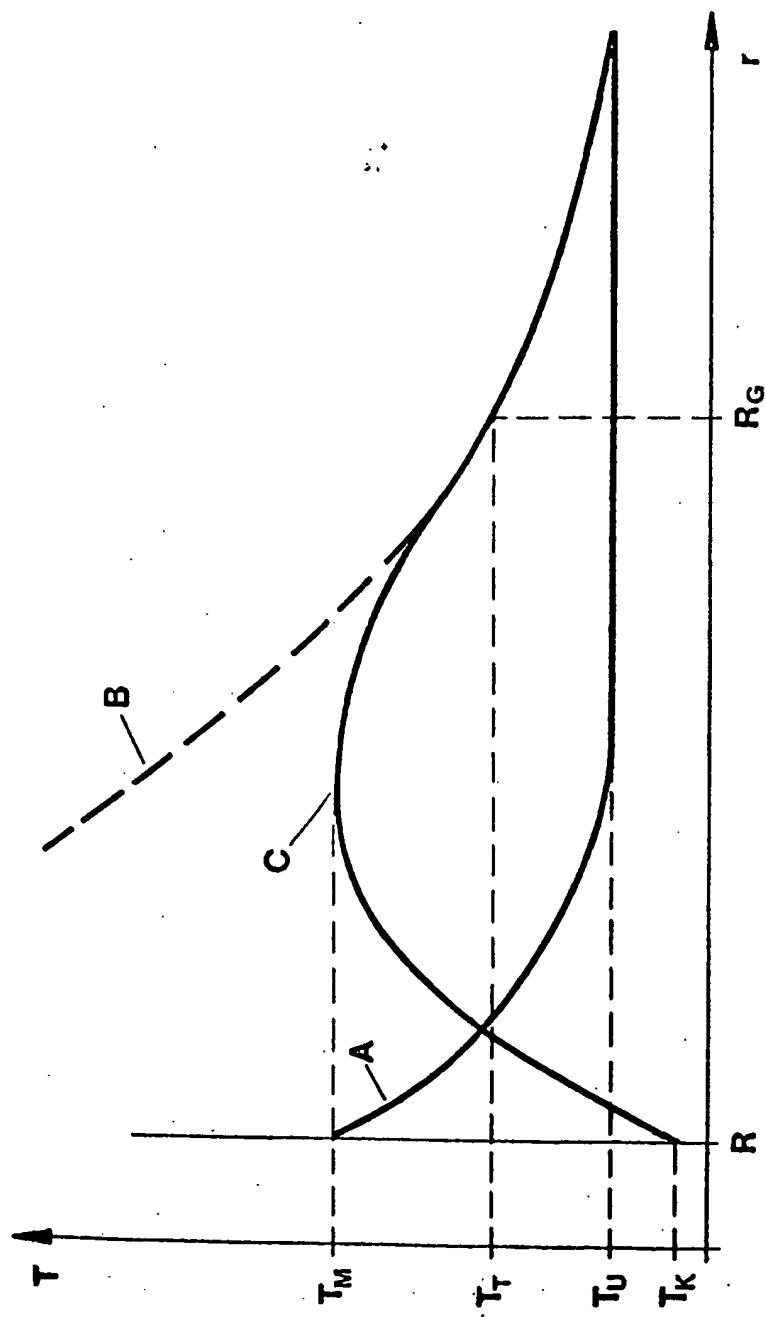


Fig. 1

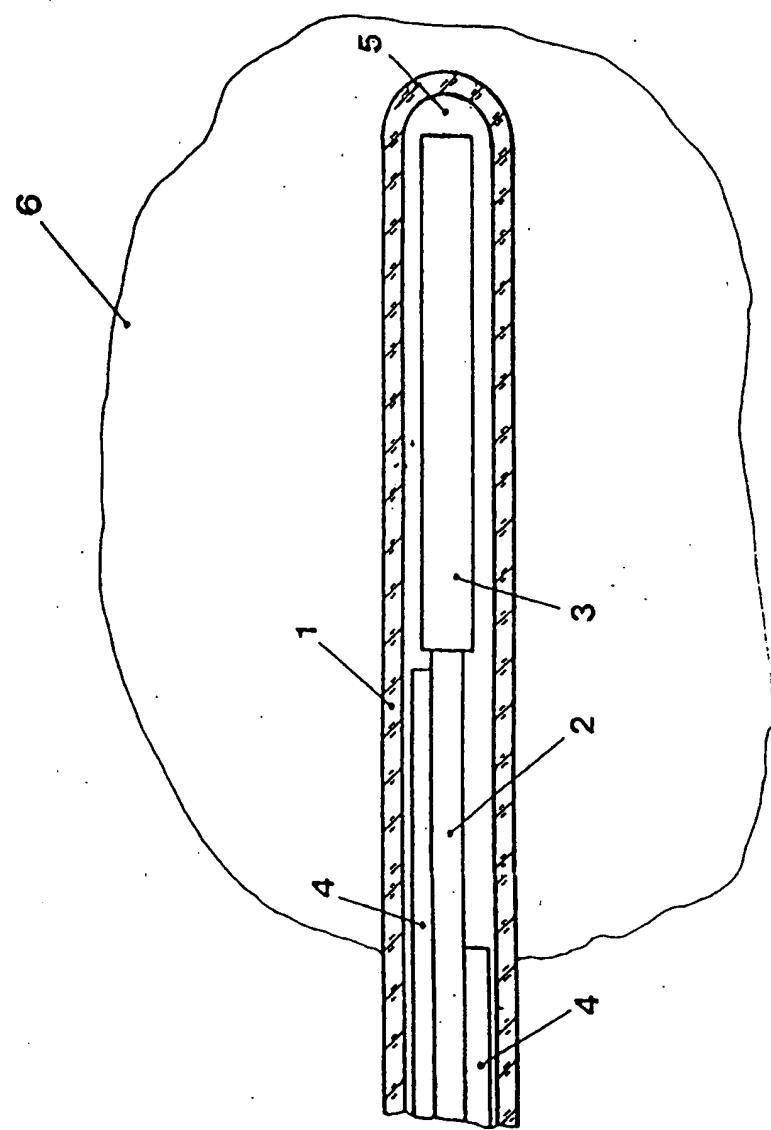
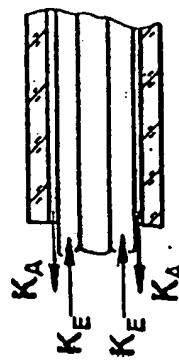
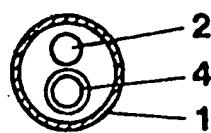


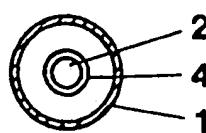
Fig. 2



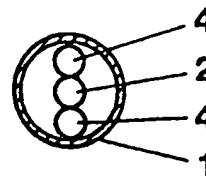
a)



b)



c)



d)

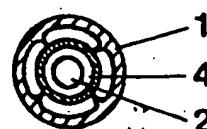


Fig. 3